

UTILISATION DE L'INDOMETACINE ET DE L'IBUPROFENE IV EN NEONATOLOGIE

Présentation :

INDOMETACINE 1 mg / 1 mL HUG KIT



- 1 seringue contient :
  indométacine 1 mg/1mL (1x3 seringues)
- Kit contient : 3 seringues et 1 mode d'emploi
- Prix : env. 17 Frs (code article : 419925)
- Conserver à temp. ambiante (+15 à +25°C), stable 3 semaines (cf date exp. sur étiquette !)
- Connecteur bleu: Fluid dispensing connector FDC-2000 BRAUN, 1x100 (code article : 115042)

PEDEA 10 mg / 2 mL (5mg/mL)



- 1 amp. contient :
  ibuprofène 10 mg/2 mL (5 mg/mL) (1x4 amp)
- Produit français (remplacé par NeoProfen® lors de rupture)
- Prix : env 600 Frs (code article : 139083)
- Conserver à temp. ambiante (+15 à +25°C)

NEOPROFEN 20 mg / 2 mL (10mg/mL)





- 1 amp. contient : ibuprofène lysine 20 mg/2 mL (10 mg/mL) (1x3 flacon-amp.)
- Produit américain (en remplacement de Pedea® lors de rupture)
- Prix : env 600 Frs (code article : 440916)
- Conserver à temp. ambiante (+15 à +25°C) et à l'abri de la lumière

Pratiques en Néonatologie aux HUG

NOM DE LA SPECIALITE	INDICATIONS POSOLOGIE RISQUES		MODE D'ADMINISTRATION	PARTICULARITES
INDOMETACINE HUG KIT (indométacine) Ser. 1 mg/1 mL	**1er choix** pour le traitement de la fermeture du canal artériel pour des raisons économiques Traitement IV 3 jours consécutifs (**12h d'intervalle** entre chaque dose) : **- Dose initiale : 0.2 mg/kg** **- 2e et 3e doses : 0.1 mg/kg**	Préparation de la double dose puis purge à la dose prescrite* : Transférer la double dose (corresp. à x mL) dans seringue de 10 mL à l'aide du connecteur Prélever NaCl 0.9% **ad 4 mL (vol. total 4 mL)** Purger tubulure ad 2 mL (purge à la dose prescrite) Utiliser de suite	Mini-perfusion sur 30 min avec filtre en ligne (PALL Posidyne Neo à 0.2 microns)	pH 6 à 7.5 Fabrication HUG (date de péremption 3 semaines) ; a remplacé Indocid fiol. 1 mg **Incompatible** avec G5%, G10%, nutrition parentérale Eviter extravasation car très agressif
PEDEA (ibuprofène) Amp. 10 mg/2mL (5 mg/mL)	**2e choix** pour le traitement de la fermeture du canal artériel et si insuffisance rénale (< 0.5 à 1 mL/kg/h d'urine) Traitement IV 3 jours consécutifs (**24h d'intervalle** entre chaque dose) : **- Dose initiale : 10 mg/kg** **- 2e et 3e doses : 5 mg/kg**	Dilution possible avec G5% ou NaCl 0.9% A utiliser de suite En raison du coût du produit, préparer la dose exacte et prévoir une seringue avec 2 mL de G5% ou de NaCl 0.9% pour rincer la tubulure	Mini-perfusion sur 15 min avec **filtre en ligne** (PALL Posidyne Neo à 0.2 microns) (conc. 5 mg/mL recommandée)	pH 7.8 à 8.2 Produit français (remplacé par NeoProfen lors de rupture) **Incompatible** avec solutions acides Eviter extravasation car très agressif
NEOPROFEN (ibuprofène - L-lysinate) Amp. 20 mg/2mL (10 mg/mL)	**2e choix** pour le traitement de la fermeture du canal artériel et si insuffisance rénale (< 0.5 à 1 mL/kg/h d'urine) Traitement IV 3 jours consécutifs (**24h d'intervalle** entre chaque dose) : **- Dose initiale : 10 mg/kg** **- 2e et 3e doses : 5 mg/kg**	Dilution possible avec G5% ou NaCl 0.9% A utiliser de suite En raison du coût du produit, préparer la dose exacte et prévoir une seringue avec 2 mL de G5% ou de NaCl 0.9% pour rincer la tubulure	Mini-perfusion sur 15 min avec **filtre en ligne** (PALL Posidyne Neo à 0.2 microns) (conc. 5 mg/mL recommandée)	pH 7.0 Produit américain (en remplacement de Pedea lors de rupture) **Incompatible** avec solutions acides Eviter extravasation car très agressif

*Mode d'emploi Indométacine HUG Kit voir en annexe

➔ **Risques : Insuffisance rénale, hémorragie digestive et intracrânienne**

Données de la littérature

1. Indication officielle:

➔ **Indométacine** : fermeture du canal artériel chez les prématurés pesant de 500 g à 1750 g, lorsque, en présence d'anomalies hémodynamiquement significatives, le traitement médical habituel administré pendant 48 heures s'est révélé inefficace[1].

➔ **Ibuprofène** :
Pedea® (enregistrement en France): fermeture du canal artériel persistant hémodynamiquement significatif chez le nouveau-né prématuré d'âge gestationnel inférieur à 34 semaines[2].
NeoProfen® (enregistrement aux USA) fermeture du canal artériel persistant aux conséquences cliniques significatives chez les nouveau-nés prématurés d'un poids compris entre 500 et 1500 g, n'ayant pas dépassé 32 semaines d'âge gestationnel et lorsque la prise en charge thérapeutique habituelle (restriction hydrique, diurétiques, assistance respiratoire, etc) s'avère inefficace [17]

Aux HUG, l'**indométacine** est considérée comme traitement de **premier choix** lors de persistance du canal artériel pour des raisons économiques. L'**ibuprofène** peut être utilisé en **second choix** ou **lors d'insuffisance rénale**.

2. Etudes cliniques et propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques:

Canal artériel persistant du prématuré, rappel

Dans le ventre maternel, le fœtus ne se sert pas de ses poumons. Un vaisseau sanguin situé près du cœur, appelé canal artériel ou canal de Botal, fait communiquer l'aorte et l'artère pulmonaire, drainant la majeure partie du sang éjecté par le ventricule droit directement vers l'aorte, sans que celui-ci ne passe dans les poumons[3]. A la **naissance**, la teneur artérielle en oxygène augmente et la quantité de prostaglandines circulantes décroit. Ces deux changements contribuent à la **fermeture du canal artériel**. Le sang éjecté par le ventricule droit est alors dirigé vers les poumons via l'artère pulmonaire, comme chez les adultes (fig 1)[4,18].

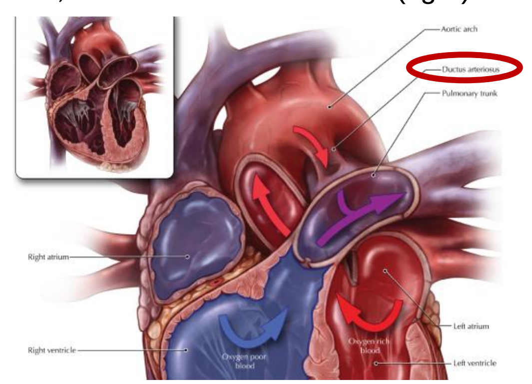


Fig.1: représentation du canal artériel ouvert (d'après 18)

Chez les **enfants à terme**, la fermeture du canal artériel débute à la naissance et est généralement complète dans les 12 heures qui suivent.
Chez les **prématurés**, la quantité de prostaglandines et prostacyclines circulantes (PGE_2 et PGI_2) est plus élevée que chez les enfants à terme, et des difficultés respiratoires peuvent conduire à une hypoxie. Ces deux facteurs peuvent contribuer à une non-fermeture du canal artériel. Cette anomalie s'appelle « **persistance du canal artériel » ou « patent ductus arteriosus » (PDA), définie par la non-fermeture du canal artériel pendant les premières 72h de vie**[18]. Sa fréquence est inversement proportionnelle à l'âge gestationnel et au poids de naissance[5]. Environ 40% à 70% des enfants avec un poids de naissance inférieur à 1 kg ont des signes cliniques de persistance du canal artériel, alors que cette fréquence n'est que de 7% entre 1.5 et 1.75 kg et de 1/2000 enfants nés à terme. La persistance du canal artériel peut être la cause de troubles pulmonaires et cardiaques, dont l'intensité dépend du degré de shunt gauche-droit. Au niveau pulmonaire, on peut observer une augmentation du débit pulmonaire, la survenue d'œdème pulmonaire avec un risque d'hémorragie pulmonaire. Au niveau cardiaque, cela entraîne une insuffisance cardiaque. De plus, la perfusion des organes diminue (perfusion rénale par exemple) et des hémorragies intracrâniennes peuvent survenir[3]. Le risque de décès chez les nouveau-nés avec une persistance du canal artériel est augmenté d'un facteur 8 par rapport à ceux dont le canal s'est fermé.[6,18]

Mécanisme d'action

L'indométacine et l'ibuprofène sont des anti-inflammatoires non stéroidiens (AINS). Ils diminuent la synthèse des prostaglandines via le blocage d'une enzyme appelée la cyclo-oxygénase (COX, fig. 2). Il existe deux isoformes de cette enzyme, la COX1 et la COX2, toutes deux impliquées dans la production des prostaglandines.[18] Les prostaglandines (type E_2 principalement) sont des substances endogènes impliquées dans le maintien de l'ouverture du canal artériel. La diminution de la synthèse des prostaglandines de manière non sélective constitue probablement le principal mode d'action de l'indométacine et de l'ibuprofène dans le traitement du canal artériel persistant[3].
L'indométacine est fortement liée à l'albumine (99%). Elle est métabolisée au niveau hépatique et sa demi-vie est de l'ordre de 20h chez les prématurés de moins de 2 semaines. L'élimination de l'indométacine et de ses métabolites se fait au niveau gastrointestinal (cycle entérohépatique) et urinaire. L'indométacine inhibe plus fortement la COX1, conduisant à une vasoconstriction au niveau gastrointestinal, cérébral et rénal, et possiblement à des effets indésirables notamment au



niveau rénal (oligurie). La vasoconstriction au niveau cérébral pourrait avoir un effet préventif sur l'hémorragie intraventriculaire.[18]
L'ibuprofène est un racemat, seule la forme S est active. La demi-vie de l'ibuprofène chez le bébé âgé de 3 mois est d'environ 1.6 heures. L'élimination de l'ibuprofène et de ses métabolites se fait principalement par voie rénale. L'ibuprofène inhibe moins fortement la COX1 que l'indométacine.[18]

Indométacine versus ibuprofène

L'indométacine est le traitement de 1er choix pour le traitement du canal artériel persistant. Selon une méta-analyse de la collaboration Cochrane, il n'y a pas de différence d'efficacité entre l'ibuprofène et l'indométacine[7,8]. Le risque d'oligurie est réduit avec l'ibuprofène par rapport à l'indométacine, mais le risque d'effets indésirables pulmonaires est augmenté (bronchodysplasie, hypertension pulmonaire). Même si les oliguries sont plus fréquentes sous indométacine, il s'agit d'un effet indésirable transitoire. L'administration concomitante de furosémide augmente encore le risque d'insuffisance rénale aigüe chez les enfants prématurés traités par indométacine pour un canal artériel, mais ne diminue pas l'efficacité de l'indométacine (fermeture du canal artériel).[12]
Une méta-analyse récente a montré que l'utilisation d'ibuprofène ou d'indométacine n'était pas associée avec un bénéfice ou un risque augmenté d'entérocolite nécrosante ou d'hémorragie intraventriculaire.[13]
Etant donné qu'il n'existe actuellement pas de données à long terme avec l'ibuprofène et qu'un traitement avec l'**ibuprofène** est environ 6 fois plus coûteux qu'avec l'indométacine, l'ibuprofène reste un traitement de **2e choix** aux HUG.
Dans une étude récente, certains ont évalué l'intérêt de traiter le canal artériel sévère (mesure du diamètre par US cardiaque et cut-off selon âge gestationnel) à la naissance (avant 12h de vie) par indometacine vs placebo, de manière préventive. Le traitement a réduit la survenue d'hémorragie pulmonaire mais n'a pas montré d'effet sur la mortalité ou les atteintes cérébrales (US cérébral).[20]

Autres traitements

Le **paracétamol** a été utilisé avec succès à hautes doses (60 mg/kg/jour pendant 2-7 jours) dans quelques études chez des très grands prématurés (n=29) après échec de l'ibuprofène pour la fermeture du canal artériel et pourrait représenter un traitement alternatif en cas d'échec avec les inhibiteurs non sélectifs des COX.[19] Le site d'action du paracétamol dans la cascade conduisant à la production des prostaglandines à partir d'acide arachidonique est différent des AINS et se traduit par une inhibition compétitive d'une enzyme de type peroxidase (POX). Le mécanisme conduisant à une fermeture du canal artériel n'est toutefois pas élucidé car le paracétamol exerce au contraire des AINS une action principalement centrale et d'autres facteurs que l'inhibition de la POX entrent probablement en jeu pour expliquer les effets observés. En l'absence de données comparatives avec l'indométacine et l'ibuprofène, d'évaluation de la sécurité d'utilisation du paracétamol à haute dose dans cette population, le paracétamol n'est pas recommandé dans cette indication à l'heure actuelle. Toutefois, il peut être considéré dans les situations où un AINS est contre-indiqué, en particulier lors d'hémorragies fraiches.

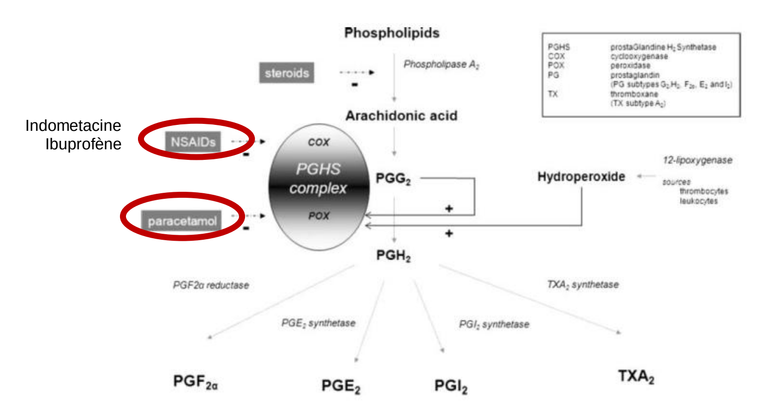


Fig.2: métabolisme de l'acide arachidonique et site d'action des médicaments (d'après 19)

3. Posologie

L'administration se fait par voie intraveineuse. L'administration entérale d'ibuprofène (dosage identique à voie IV) a été évaluée en raison notamment d'un avantage économique et conduirait à des effets similaires. Il y a encore très peu de données sur l'utilisation de la voie entérale qui reste pour l'heure une voie off-label dans cette indication.[18,21]

➔ Indométacine [1,9,11]

Un traitement est constitué de 1 à 3 doses IV d'indométacine à 12 heures d'intervalle, avec une étroite surveillance du débit urinaire (dose initiale : 0.2 mg/kg, 2e et 3e doses : 0.1 mg/kg). La posologie avec escalade de doses en fonction de l'âge postnatal n'est plus recommandée à l'heure actuelle en raison des risques d'exacerbation d'une rétinopathie existante.
S'il y a réouverture du canal artériel après une période de 48 heures d'observation après la dernière dose, un deuxième traitement de 1 à 3 administrations peut être effectué. Si après deux traitements le nourrisson ne répond toujours pas à l'indométacine, un traitement par ibuprofène iv (Pedea®, Neoprofen®) peut être considéré. Une intervention chirurgicale peut se révéler nécessaire.
Les schémas avec une escalade de la dose lors de non réponse à l'indométacine (0.2 à 0.5 mg/kg/dose) ne se sont pas révélés plus efficaces par rapport au schéma à faible dose (0.1 mg/kg/dose) et augmente le risque de complications.[10]

➔ Ibuprofène[2]

Une cure correspond à trois doses de Pedea® ou Neoprofen® IV à 24 heures d'intervalle. La dose d'ibuprofène est adaptée en fonction du poids corporel, de la manière suivante :

- 1ère injection : 10 mg/kg
- 2ème et 3ème injections : 5 mg/kg

Si le canal artériel ne s'est pas fermé 48 heures après la dernière injection ou s'il s'ouvre à nouveau, une deuxième cure de 3 doses peut être administrée, comme indiqué ci-dessus. Si l'état du nouveau-né reste inchangé après la deuxième cure de trois doses, le traitement chirurgical de la persistance du canal artériel devrait être envisagé.
Dans une étude récente, un protocole à hautes doses IV (20-10-10 mg/kg/j) a été comparé au protocole de base IV (10-5-5 mg/kg/j) chez 70 enfants prématurés de < 29 sem. L'administration de hautes doses était plus efficace sans augmenter le risque d'effets indésirables (14% des enfants avec PDA persistant contre 37% avec protocole standard).[14]
En raison des coûts élevés de traitement, d'autres études avec l'ibuprofène administré oralement ont été réalisées. Dans une étude récente chez 80 enfants prématurés de ≤ 28 sem (poids < 1000g, âge post-natal 48-96h), l'administration d'ibuprofène (10-5-5 mg/kg/j) était plus efficace par voie orale (16% de PDA persistant) que par voie IV (38% de PDA résistant).[15] Le mécanisme par lequel l'administration orale serait plus efficace n'est pas clair. Une hypothèse réside dans le fait que par voie orale, les taux d'ibuprofène au niveau du ductus arteriosus seraient plus élevés suite à un shunt via le foramen ovale après absorption orale.[16] Ceci reste à démontrer et est encore controversé à l'heure actuelle.

4. Contre-indications de l'indométacine et de l'ibuprofène

- Infection mettant en danger la vie du patient
- Tout type de saignement, en particulier une hémorragie intracrânienne ou gastro-intestinale (considérer éventuellement le paracétamol dans ces situations)
- Cardiopathies congénitales quand l'ouverture du canal artériel est nécessaire pour assurer un débit sanguin pulmonaire ou général satisfaisant (atrésie pulmonaire, tétralogie de Fallot sévère ou sévère coarctation de l'aorte)
- Troubles de la coagulation, thrombocytopénie
- Entérocolite nécrosante

- Altération importante de la fonction rénale (< 0.5 à 1 mL/kg/h d'urine) (ibuprofène 1er choix)
- Ictère ou maladie hépatique

5. Effets indésirables de l'indométacine et de l'ibuprofène

- Réactions cardiovasculaires : bronchodysplasie et hypertension pulmonaire (ibuprofène > indométacine), hémorragie intracrânienne
- Réactions gastro-intestinales : hémorragie digestive, distension abdominale, vomissements, méléna, iléus transitoire, perforation de l'intestin grêle ou du gros intestin et entérocolite nécrosante
- Réactions rénales (indométacine > ibuprofène): insuffisance rénale, y compris un ou plusieurs des troubles suivants : oligurie transitoire, hypercréatininémie, réduction du sodium, chlorure ou potassium urinaires, de l'osmolalité urinaire, de la clairance de l'eau libre et du taux de filtration glomérulaire

REFERENCES :

1. Monographie du produit, Indocid® PDA / 2. Monographie du produit, Pedea® / 3. The European Medicines Agency – Committee for Human Medicinal Products « European Public Assessment Report (EPAR) – Pedea. Consulté le 30.01.15 http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000549/human_med_000973.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 / 4. Prescrire Rédaction. Canal artériel persistant du prématuré. Rev Prescrire 2006; 26(270): 203-5 / 5. Ibuprofen IV Orphan Europe physician's brochure, version 20/01/2004 / 6. Noori S et al. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants. Pediatrics 2009;123:e138-e144 / 7. Prescrire Rédaction. Ibuprofène 10 mg injectable. Fermeture du canal artériel chez les prématurés : pas mieux que l'indométacine, mais avec AMM. Rev Prescrire 2006; 26(270): 176 / 8. Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD003481. DOI: 10.1002/14651858.CD003481.pub2 / 9. NW Newborn Drug Protocol-Indomethacin 2007. Consulté le 30.01.15 http://www.adhb.co.nz/newborn/DrugProtocols/IndomethacinPharmacology.htm / 10. Cotts T. Escalating dose indomethacin for prophylactic closure of patent ductus arteriosus does not improve closure rates and is associated with increased complications. Translating Best Evidence into Best Care. J Pediatr 2009;154:153 / 11. Neonatal Formulary 6 et commentaries WEB, consulté le 30.01.15 http://www.neonatalformulary.com/drugs.asp#i / 12. Lee BS et al. Effect of furosemide on ductal closure and renal function in indomethacin-treated preterm infants during the early neonatal period. Neonatology 2010;98:191-99 / 13. Jones LJ et al. Network meta-analysis of indomethacin versus ibuprofen versus placebo for PDA in preterm infants. Arch Dis Child Fetal neonatal 2011;96:F45-F52 / 14. Dani C et al. High-dose ibuprofen for patent ductus arteriosus in extremely preterm infants: a randomized controlled study. Clin Pharmacol Ther 2012;91:590-6 / 15. Erdeve O et al. Oral versus intravenous ibuprofen for patent ductus arteriosus closure : a randomised controlled trial in extremely low birthweight infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2012;97:F279-83 / 16. Amitai Y et al. Pharmacokinetics of oral ibuprofen for patent ductus arteriosus closure in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2012;97:F76 / 17. Monographie du produit NeoProfen® / 18. Sekar KC. Treating Patent ductus arteriosus in neonates: evaluating current therapies. http://img.medscape.com/images/825/399/825399_reprint.pdf , Consulté le 30.01.15 / 19. Allegaert K et al. Paracetamol to induce ductus arteriosus closure: is it valid? Arch Dis Child 2013;98:462–466 / 20. Kluckow M et al. A randomized placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2014;99:F99–F104 / 21. Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. Clinical guideline NSW Sydney 03.2014, http://www.sswahs.nsw.gov.au/rpa/neonatal%5Ccontent/pdf/guidelines/PDA_2014_guideline.pdf, Consulté le 30.01.15.

ANNEXE : mode d'emploi Indométacine HUG kit



Préparation de l'Indométacine HUG Kit en Néonatologie



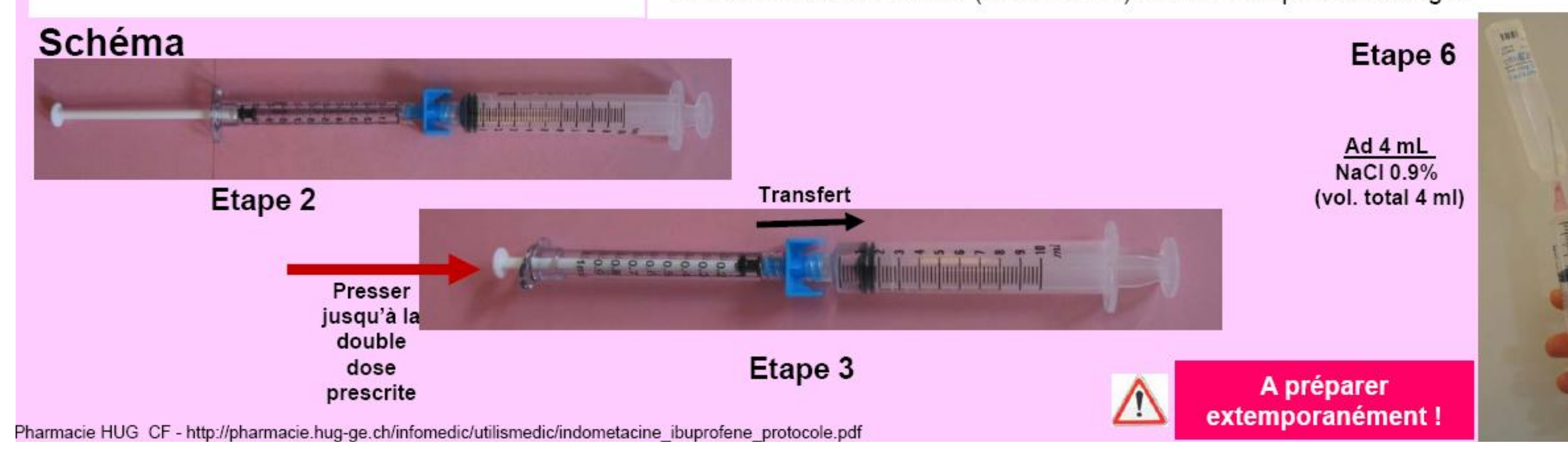
INDOMETACINE HUG 1 mg / 1 mL KIT

- 1 seringue contient: **indométacine 1 mg / 1 mL**
- Kit contient : 3 seringues et 1 mode d'emploi (code article : 419925)
- Conserver à temp. ambiante (+15 à +25°C). Stable 3 semaines (cf date exp. sur étiquette!)

Préparation et administration

Principe: Préparation de la double dose puis purge à la dose prescrite

1. Enlever le bouchon inviolable de la seringue d'indométacine
2. Connecter une seringue de 10 mL à l'aide du connecteur bleu (Fluid dispensing connector FDC-2000 BRAUN, 1x100 (Article : 115042) à la seringue d'indométacine à 1 mL (cf photo)
3. Transférer la double dose (x mg corresp. à y mL) dans la seringue de 10 mL en appuyant sur le piston de la seringue d'indométacine (cf photo)
   Ex: Dose 0.2 mg/kg, patient 1 kg, seringue indométacine 1 mg/1mL.
   Dose prescrite = 0.2 mg. Double dose = 0.4 mg ➔ Transférer 0.4 mL dans seringue de 10 mL
4. Déconnecter la seringue de 10 mL. Jeter la seringue d'indométacine.
5. Connecter une aiguille rose à la seringue de 10 mL.
6. Prélever NaCl 0.9% **ad 4 mL (vol. total 4 mL)** (cf photo). Utiliser de suite.
7. Retirer l'aiguille rose
8. Connecter la seringue à la tubulure de l'enfant
9. Purger **ad 2 mL** (purge à la dose prescrite, **vol. total final 2 mL**)
10. Connecter la tubulure au cathéter de l'enfant en s'assurant que la solution est filtrée par un filtre en ligne PALL NEO96 (0.2 microns)
11. Administrer sur 30 min (débit 4 mL/h) à l'aide d'un pousse-seringue



Pharmacie HUG CF - http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/indometacine_ibuprofene_protocole.pdf